

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У
НОВорожденных**

учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2013

УДК 616-005-053.31(075.9)

ББК 54.11я73

Г 33

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 5 от 25.06. 2013 г.

Авторы:

Г.А. Шишко, д-р. Мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики;

Л.Л. Миронов, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии;

Ю.А. Устинович, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии и медицинской генетики;

И.М. Крастелева, канд. мед. наук, ассистент кафедры неонатологии и медицинской генетики;

А.В. Сапотницкий, канд. мед. наук, ассистент кафедры неонатологии и медицинской генетики.

Рецензенты:

кафедра детских болезней № 2 БГМУ;

Е.А. Улезко, д-р. мед. наук, заместитель директора по педиатрии ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Г 33

Геморрагические расстройства у новорожденных: учеб. - метод. пособие /Г.А. Шишко [и др.]. - Минск.: БелМАПО, 2013. - 47с.

ISBN 978-985-499-757-5

Представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение геморрагических расстройств у новорожденных детей.

Пособие предназначено для врачей-педиатров, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов.

УДК 616-005-053.31(075.9)

ББК 54.11я73

ISBN 978-985-499-757-5

© Шишко Г.А., Миронов Л.Л., [и др.], 2013

© Оформление Бел МАПО, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений.....	4
Актуальность проблемы геморрагических расстройств	5
Система гемостаза	6
Особенности системы свертывания крови у новорожденных.....	10
Геморрагическая болезнь новорожденных.....	19
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.....	30
Тромбоцитопения	39
Алгоритм urgentных мероприятий при геморрагическом синдроме в неонатальном периоде.....	44

Перечень условных обозначений

АД	—	Артериальное давление;
АДФ	—	Аденозиндифосфат;
АПТВ	—	Активированное парциальное тромбопластиновое время;
ВЖК	—	Внутрижелудочковые кровоизлияния
ВЧК	—	Внутричерепные кровоизлияния;
ДВС	—	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ	—	Искусственная вентиляция легких;
МИЧ	—	Международный индекс чувствительности;
МНО	—	Международное нормализованное отношение;
ПТВ	—	Протромбиновое время;
ПТИ	—	Протромбиновый индекс;
РДС		Респираторный дистресс-синдром
CPAP	—	(Continuous Positive Airway Pressure) спонтанное дыхание под постоянным положительным давлением;
IVIg	—	Внутривенный иммуноглобулин
КПК	—	Концентрат протромбинового комплекса

Актуальность проблемы геморрагических расстройств

В патогенезе большинства тяжелых состояний периода новорожденности большое значение имеют нарушения свертывания крови. Они могут выступать в качестве осложнений основного заболевания, а также являться пусковым моментом развития ряда патологических состояний. Опасность этих нарушений часто ассоциируется с развитием церебральных кровоизлияний, которые являются потенциально инвалидизирующими факторами.

Проведенный нами анализ 200 перинатальных вскрытий в 2006 году по г. Минску показал, что в 114 случаях выявлены кровоизлияния различных локализаций (57%), в 19 случаях тромбозы с преимущественным поражением микроциркуляторного русла легких (9,5%). Тромбозы сосудов плаценты были в 13 случаях.

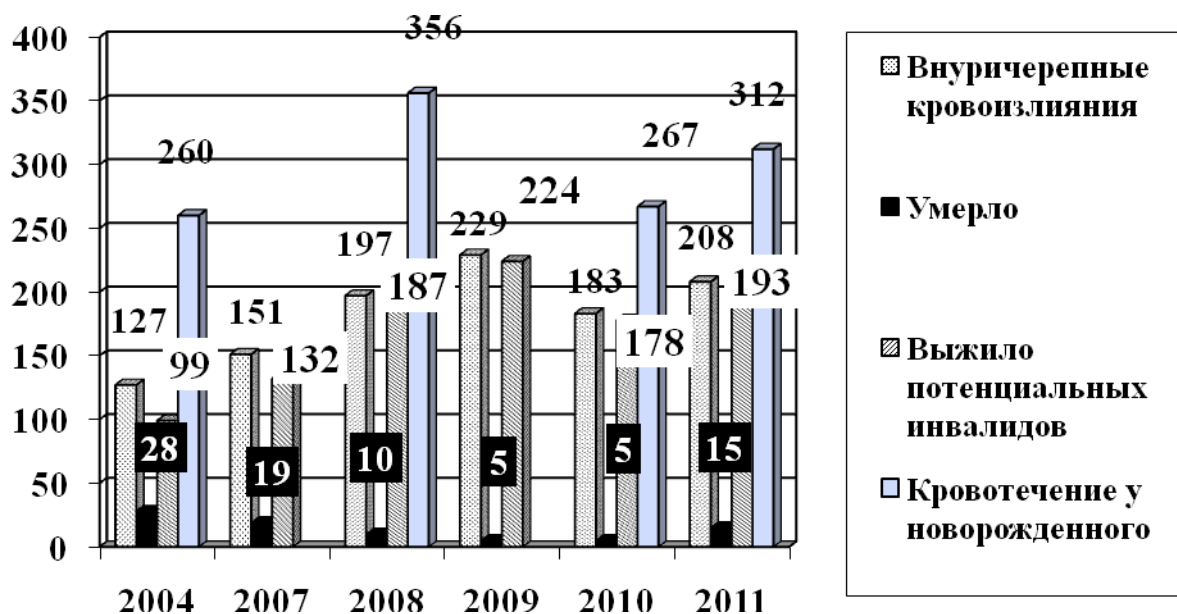


Рисунок 1 – Анализ заболеваемости геморрагическими расстройствами новорожденных детей в Республике Беларусь

На рисунке 1 приведены данные о частоте развития кровотечений и внутримозговых кровоизлияний у новорожденных детей в Республике Бела-

русь за последние годы. Как видно из данных рисунка, проблема геморрагических расстройств не является редкостью и сопровождается высокой летальностью. Среди выживших детей многие имеют высокий риск развития стойких расстройств здоровья, снижающих качество последующей жизни.

Таким образом, нарушения в системе гемостаза следует рассматривать, как общепатологическую закономерность тяжелых состояний новорожденных и фактор повышенного риска летальности и инвалидизации [2, 3, 9].

Система гемостаза

Современные представления о системе свертывания крови подразделяют в ней две главные системы: гемостаз и фибринолиз (см. рис. 2).

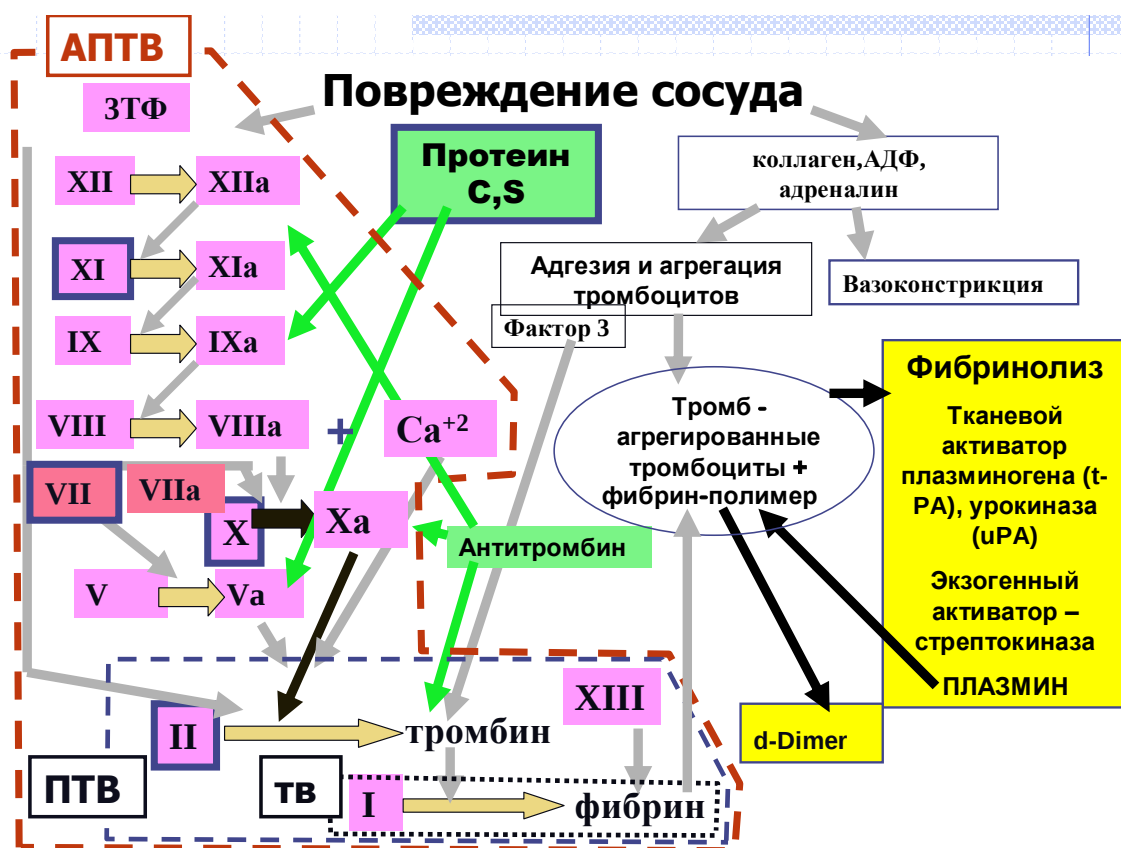
Система гемостаза состоит из трех взаимосвязанных компонентов: сосудистого, тромбоцитарного и плазменного, представленного факторами коагуляции в плазме.

Основные функции тромбоцитов:

- ангиотрофическая;
- адгезивно-агрегационная;
- реакция высвобождения.

Ангиотрофическая функция связана с участием тромбоцитов в трофике сосудистой стенки;

Адгезивно-агрегационная функция – это способность тромбоцитов под влиянием ряда факторов (адреналин, АДФ, коллаген), которые появляются в кровотоке в результате повреждения сосудистой стенки вступать в состояние адгезии и агрегации, образуя тромбоцитарный тромб. При этом повреждение сосудистой стенки может быть не только механического, но и гипоксического, инфекционного или токсического характера.



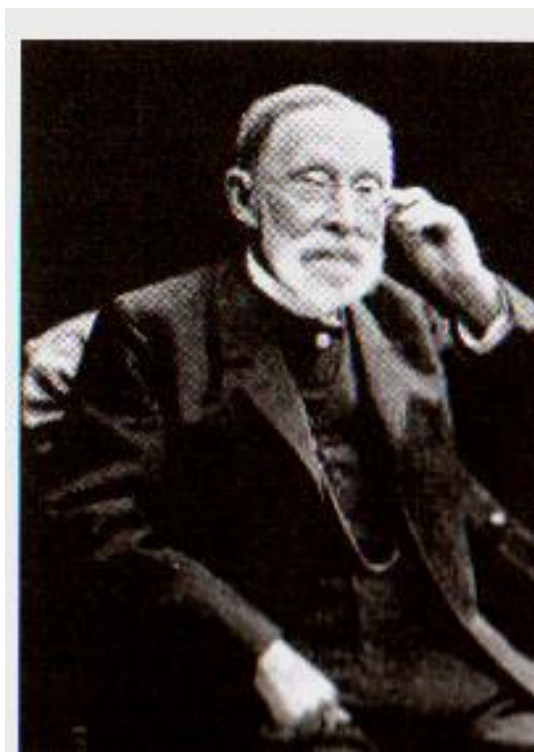
- — — — — Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ);
- — — — — Протромбиновое время (ПТВ);
- Тромбиновое время (ТВ).
- Свертывание крови;
- Антикоагулянтная система;
- Фибринолиз

Рисунок 2 – Схема свертывания крови, действия антикоагулянтов протеинов C, S, антитромбина и фибринолиза

Реакция высвобождения – процесс, при котором из тромбоцитов, вступивших в состояние агрегации, выделяются факторы, участвующие в плазменном звене свертывания крови. Свертывание крови является протеолитическим каскадом. Каждый фермент (фактор коагуляции) присутствует в плазме в неактивном состоянии. При активации фактор коагуляции подвергается протеолитическому расщеплению с высвобождением активного фактора из молекулы предшественника [1].

Процесс свертывания крови регулируется противосвертывающей или антикоагулянтной системой крови. Большинство факторов, а именно IXa, Xa, XIa и XIIa тормозятся антитромбином III в присутствии гепарина. Протеин C, являясь витамин K - зависимым фактором, регулирует свертывание крови, воздействуя на факторы Va и VIIIa и рассматривается, как основной компонент антикоагулянтной системы [1]. Протеин S поддерживает антикоагулянтную активность протеина C.

Финал действия свертывающей системы крови – образование тромба, который подвергается лизису путем фибринолиза. Конечный продукт фибринолитической системы – фермент плазмин. Плазмин, воздействуя на фибрин- полимер сгустка приводит к образованию фрагментов молекулы фибрина d-Dimer. Повышение уровня d-Dimer является ключевым индикатором тромбоза.



Рудольф Вирхов (1821-1902)

Классические представления о пусковых механизмах свертывания крови разработаны Рудольфом Вирховым и представлены в виде триады, изображенной на рисунке 3.

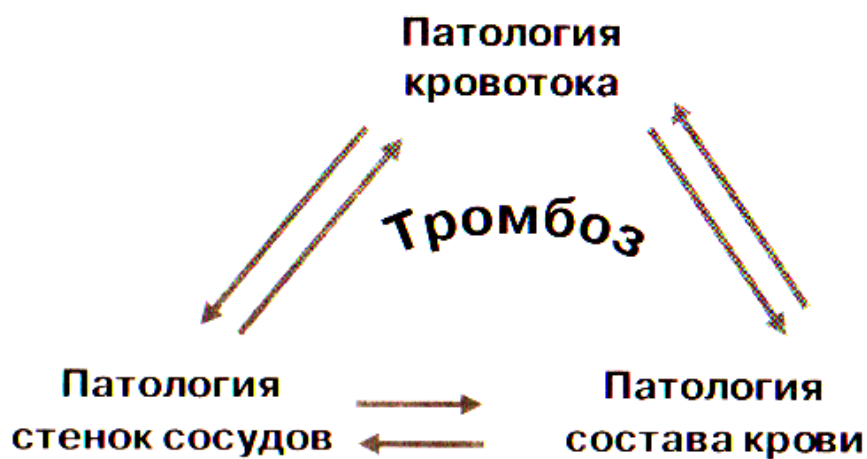


Рисунок 3 – Триада Вирхова

В данной триаде патология стенок сосудов может быть представлена широким спектром патологических процессов приводящих к повреждению структур стенки сосудов связанных с гипоксией, инфекцией, травмой и метаболическими нарушениями.

Патология кровотока характеризуется гемодинамическими нарушениями сопровождающимися расстройством микроциркуляции (артериальная гипотензия, шок, стаз).

Патология состава крови связана с бактериемией, вирусемией, внутрисосудистым гемолизом и полицитемией.

Современная фундаментальная и прикладная наука рассматривает в качестве патофизиологической основы тяжелых расстройств базовых витальных функций синдром системного воспалительного ответа, развивающийся как реакция организма на повреждение любой этиологии, включая гипоксию, травмы, инфекции, оксидативный стресс.

Важнейшую роль в развитии воспалительного ответа играет состояние микроциркуляции, обеспечивающей баланс внутрисосудистой и тканевой жидкостей. Специфические изменения микроциркуляции, сопровождающие воспалительный ответ, призваны локализовать повреждающий фактор, удалить его, а так же доставить в очаг гуморальные факторы и клетки, участву-

ющие в воспалительной реакции. Задачи сложные и разноплановые. С одной стороны, необходимо препятствовать системному распространению пускового фактора воспаления. С другой стороны, необходимо увеличение регионального кровотока, доставляющего в очаг клеточные и гуморальные компоненты – участники воспаления. Классическая острая воспалительная реакция начинается с быстрой вазоконстрикции с последующей дилатацией артериол и венул, т.е. феномена ишемии-реперфузии. Эти процессы опосредованы гистамином, брадикинином, лейкотриенами и монооксидом азота. Возросшее гидростатическое давление приводит к выходу жидкости из сосудистого русла в ткани. Потеря внутрисосудистой жидкости сопровождается стазом эритроцитов. Лейкоциты мигрируют за пределы сосудов в очаг воспаления, где выделяют провоспалительные агенты и утилизируют продукты повреждения тканей. Они также способны оказывать прямое повреждающее действие на клетки эндотелия, увеличивая проницаемость сосудистой стенки. Из очага воспаления отекающая жидкость реабсорбируется назад в капилляры и в лимфатические сосуды, попадая по последним в лимфатические узлы, где происходит стимуляция трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки и Т-лимфоцитов в Т-эффекторы. Воспалительный ответ нарастает, появляются новые его участники [6, 7].

В этом контексте геморрагические расстройства выступают как неотъемлемая составляющая системного воспалительного ответа и оказывают важную роль в его развитии.

Особенности системы свертывания крови у новорожденных

У новорожденных детей имеются особенности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, характеризующиеся как неонатальная транзиторная тромбоастения, что вероятно снижает эффективность реализации ангиотрофической и адгезивно-агрегационной функций тромбоцитов.

Установлено нарушение функций тромбоцитов у новорожденных, родившихся в асфиксии, что проявлялось в замедлении процессов агрегации и дезагрегации [10].

Совокупность особенностей плазменного звена гемостаза у новорожденных в виде дефицита витамин К-зависимых факторов коагуляции (II, VII, IX, X), дефицита факторов контакта (XI, XII) в ассоциации с определенной незрелостью сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза определяют высокий риск геморрагических осложнений, особенно у недоношенных детей [8, 15]. Кроме этого необходимо учитывать не только возрастные особенности свертывающей системы крови у новорожденных детей, но и влияние на эту систему гестационного возраста. Эти особенности отражены в таблице 1.

Таблица 1

Факторы гемокоагуляции у новорожденных по сравнению с взрослыми

Фактор	I (г/л)	II %	VIII %	XI %	XII %	XIII %	AT III %
Взрослые	3.0	100	100	100	100	100	100
24-31 нед.	2.8	31	87	20	20		27
32-35 нед.	2.6	33	90		33		44
36-37 нед.	2.3	52	125				51
38-40 нед.	2.2	54	97	31	47	50	60

С другой стороны снижение активности витамин К-зависимых антикоагулянтов протеинов С, S и антитромбина III являются факторами риска неонатального тромбоза.

Анализ перинатальных факторов риска развития внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) свидетельствует о влиянии нарушений системы гемостаза на развитие этой патологии.

Среди материнских факторов риска развития ВЧК имеются следующие:

- Использование аспирина;
- Гипертензия связанная с беременностью;
- Аутоиммунные процессы;
- Тромбоцитарная аллоиммунизация.

Среди неонатальных факторов риска развития ВЧК следует учитывать такие, как:

- Родовая травма;
- Низкая оценка по шкале Апгар;
- Тромбоцитопения;
- Грудное вскармливание, не обеспечивающее в достаточном количестве витамином К;
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) [17].

Наибольшая значимость нарушений в системе гемостаза характерна для недоношенных детей, что связано с незрелостью сосудов герминального (зародышевого) матрикса и высоким риском внутрижелудочковых кровоизлияний [21].

В патогенезе внутрижелудочковых кровоизлияний наиболее значимыми являются следующие факторы:

- гипоксия + незрелый герминальный матрикс;
- ишемия/реперфузия (инфузия при гипотензии);
- флуктуация мозгового кровотока (ИВЛ);
- увеличение мозгового кровотока (высокое АД, анемия, гиперкарбия);
- увеличение мозгового венозного давления (СРАР);
- нарушение структурно-функционального состояния эритроцитов;
- «оксидативный стресс»;

- нарушения гемостаза (дисфункция тромбоцитов и гипокоагуляция);
- инволюция капилляров;
- избыточная фибринолитическая активность. Последние три фактора подтверждают патогенетическую значимость гемостазиологических нарушений в генезе церебральных кровоизлияний и обосновывают необходимость исследования системы свертывания крови в неонатальной практике. Причем эти исследования необходимо проводить не только при развившемся кровотечении, но и у новорожденных с риском развития геморрагического синдрома для принятия решения о целенаправленной ранней терапии на этапе лабораторных или минимальных клинических изменений.

Исследования системы гемостаза должны стать ургентным и рутинным методом мониторинга в программе обследования новорожденного ребенка, требующего интенсивной терапии.

Это отражено в нормативных документах, регламентирующих оказание медицинской помощи новорожденным детям, в частности в «Клинических протоколах диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии [5].

До настоящего времени в неонатологических стационарах уделяется необоснованно мало внимания доклиническому выявлению нарушений гемостаза у новорожденных детей, перенесших внутриматочную гипоксию и рожденных в асфиксии.

Ранняя и своевременная диагностика нарушений гемостаза в комплексе с ультразвуковыми (нейросонография) и рентгенологическими методами (компьютерная томография мозга) методами исследования до появления клинических признаков церебральных кровоизлияний (или на этапе минимальных проявлений) является необходимой предпосылкой успешной патогенетической терапии и профилактики инвалидизирующих последствий.

Классификации ВЖК по степени тяжести, используемые в повседневной практике в учреждениях здравоохранения, приведены в таблице 2.

Классификация ВЖК по степеням тяжести

Система градации по <i>Rapile</i> (компьютерная томография)	Ст.	Признаки
	1	Изолированное кровоизлияние в матрикс (без ВЖК)
	2	ВЖК без дилатации желудочков
	3	ВЖК с дилатацией желудочков
	4	ВЖК+перенхиматозное кровоизлияние
по <i>Volpe</i> (нейросонография)	1	Кровоизлияние в матрикс (без ВЖК или менее 10% объема желудочков)
	2	ВЖК занимает 10-50% зоны желудочков (парасагиттальный срез)
	3	ВЖК занимает более 50% зоны желудочков (парасагиттальный срез)

При минимальных проявлениях церебральных кровоизлияний (ВЖК 1-2 степени) и лабораторных признаках гипокоагуляции и (или) тромбоза необходима соответствующая ургентная коррекция выявленных гемостазиологических нарушений, основанная на стремлении не допустить трансформации легких форм кровоизлияний в более значимые (ВЖК 3-4 степени или тромбозы) и тем самым снизить риск потенциальной инвалидизации. Поэтому все дети, относящиеся к различным группам риска в связи с развитием состояний, угрожающих жизни, нуждаются в проведении гемостазиологического обследования и динамическом контроле за системой гемостаза в комплексе с ранней сонографической и компьютерной диагностикой церебральной патологии.

Для минимизации неврологических последствий, определенную пользу может оказать обследование доношенных пациентов (гестационный возраст более 36 недель) по шкале Sarnat H.B., Sarnat M.S. (таблица 3), которая выделяет три стадии нарушения церебрального статуса (ишемически-гипоксической энцефалопатии) [20]. Исходы этих стадий следующие:

- стадия 1 - норма 100%;
- стадия 2 - норма 80%, плохой исход если симптоматика сохраняется более 5-7 дней;
- стадия 3 - около 50% летальность, оставшиеся в живых имеют тяжелые последствия.

В связи с выше изложенным, необходимо начать ургентное обследование с включением исследования гемостазиограммы и нейросоннографии, для определения объема терапии с целью минимизации риска трансформации стадии 1 в стадию 2 и 3 или стадии 2 в стадию 3.

На основании данных литературы, собственного опыта и результатов проведенных исследований нами были отобраны и предложены для практического использования несколько скрининговых тестов для ургентной диагностики нарушений в системе свертывания крови, которые будут описаны ниже [2, 4, 5].

Таблица 3

Шкала Sarnat H.B., Sarnat M.S.

Признаки	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
Сознание	Раздражение	Летаргия, угнетение	Ступор, кома
Нервно-мышечный контроль:	Нет торможения, повышение рефлексов	Снижение спонтанной двигательной активности	Отсутствие спонтанной двигательной активности
Тонус	Норма	Умеренная гипотония	Вялость
Поза	Умеренная дистальная флексия	Сильная дистальная флексия	Интермиттирующая
Повышение	Повышение	Повышение	Снижение или отсутствие
Интенсивность рефлексов	Да или нет	Да	Нет
Сегментарная миоклония			
Сосание	Снижение	Снижение или отсутствие	Отсутствие
Моро	Усилен	Снижен, неполный	Отсутствие
Окуловестибулярные	Норма	Повышение	Отсутствие
Тонус шеи	Слабый	Повышение	Отсутствие

Сосание	Снижение	Снижение или отсутствие	Отсутствие
Автономные функции			
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Неравные, плохая фотореакция, фиксация
Дыхание	Норма	Редкие апноэ	Частые апноэ
Сердечный ритм	Тахикардия	Брадикардия	Вариабельность
Саливация	Редкая	Профузная	Вариабельная
Интестинальная моторика	Норма	Учащение стула, диарея	Вариабельная
Судороги	Нет	Фокальные или мультифокальные (6-24 час жизни)	Судороги без четкой характеристики
ЭЭГ	Норма	Низкий вольтаж, медленные τ , Δ	Периодические паттерны с изопотенциальной фазой
Длительность симптомов	Менее 24 часов	2-14 дней	От часов до недель

Гемостазиологическое обследование осуществляется с использованием образцов венозной крови и включает следующие лабораторные исследования:

1. Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ);
2. Протромбиновое время (ПТВ);
3. МНО (международное нормализованное отношение);
4. Протромбиновый индекс (ПТИ);
5. Фибриноген крови;
6. Тромбиновое время;
7. Уровень д-димеров;
8. Подсчет количества тромбоцитов.

Показатели МНО и ПТИ являются производными от показателя протромбинового времени. МНО определяется как протромбиновое отношение (ПО) в степени международного индекса чувствительности (МИЧ):

$$ПО = \frac{ПТВ_{\text{больного}}}{ПТВ_{\text{норма}}}; \text{ МНО} = ПО^{\text{мич}}$$

$$ПТИ = \frac{ПТВ_{\text{норма}}}{ПТВ_{\text{больного}}} 100\%.$$

Исследованию МНО следует отдать предпочтение, как наиболее информативному. Нормативные данные по основным гемостазиологическим тестам представлены в таблицах 4 и 5. Отбор крови для исследования свертывающей системы крови у новорожденных - наиболее ответственный этап обследования. Для исследования системы гемостаза используется только венозная кровь, взятая из периферической вены сухой силиконизированной иглой в точном объеме 0,9 мл в специальную пластиковую пробирку со стабилизатором (антикоагулянт - 0,1 мл 3,8% раствор цитрата натрия). Пробы крови с признаками гемолиза или сгустками для исследования не пригодны.

Нормативное количество тромбоцитов составляет $180-350 \cdot 10^9/\text{л}$. Снижение количества тромбоцитов у доношенных детей менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$, а недоношенных менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$ следует расценивать, как тромбоцитопению.

При клинической интерпретации неонатальной коагулограммы и коагуляционных тестов у детей первого года жизни необходимо учитывать постнатальный и гестационный возраст. Показатели гемокоагуляции взрослых, особенно по ПТВ и АПТВ не могут использоваться в неонатальной клинической практике [27].

Исследование d-Dimer отражает содержание в крови продуктов деградации фибрина, которые образуются в результате воздействия плазмина на фибринный сгусток. Повышение содержания d-Dimer может быть при ДВС, венозном тромбозе, тромбоэмболии легочной артерии или при поражении печени.

Уровень d-Dimer по Walters D.V. в норме находится в пределах $>0,5 < 1 \text{ мкг/мл}$ или $>500-1000 \text{ нг/мл}$ [32].

В исследованиях Fang Yong Jun et al. предлагается нормативный уровень d-Dimer $0,26 \pm 0,03 \text{ мг/л}$ или $260 \pm 30 \text{ нг/мл}$. Установлено значительное повышение этого показателя у новорожденных с гипоксическо-ишемической энцефалопатией до уровня $3,50 \pm 0,20 \text{ мг/л}$ или $3500 \pm 200 \text{ нг/мл}$. Корреляционный анализ показал тесную положительную зависимость

($r=0.987$) между уровнем d-Dimer и синдромом системного воспалительного ответа. Авторы предполагают значительную роль d-Dimer в патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии, а также в диагностике, лечении и прогнозе.

Таблица 4

Показатели гемостаза у «здоровых» недоношенных новорожденных (30-36 недель гестации) [11]

Тест	1 день	5 день	30 день	90 день
АПТВ (сек)	27-79	27-74	26-62	28-50
ПТВ (сек)	10-16	10-15	10-13	10-14
Фибриноген г/л	1,5-3,7	1,6-4,8	1,5-4,1	1,5-3,6
ТВ (сек)	19-30	18-29	19-30	19-31

Таблица 5

Референтные диапазоны коагуляционных тестов для доношенных детей [11]

Тест	1 сут.	5 сут.	30 сут.	90 сут.	180 сут.
ПТВ (сек.)	13,0 (10,6-16,2)	12,5 (10,0-15,0)	11,8 (10,0-13,6)	12,3 (10,0-14,6)	12,5 (10,0-15,0)
МНО	1,0 (0,61-1,7)	0,91 (0,53-1,48)	0,79 (0,53-1,11)	0,88 (0,53-1,32)	0,91 (0,53-1,48)
АПТВ (сек.)	53,6 (27,5-79,4)	50,5 (26,9-74,1)	44,7 (26,9-62,5)	39,5 (28,3-50,7)	37,5 (27,2-53,3)
ТВ (сек.)	24,8 (19,2-30,4)	24,1 (18,2-29,4)	24,4 (18,8-29,9)	25,1 (18,2-31,4)	25,0 (19,7-30,4)
Фибриноген (г/л)	2,43(1,5-3,73)	2,80(1,6-4,18)	2,53(1,5-4,14)	2,46(1,5-3,53)	2,28(1,5-3,60)

Пролонгирование ПТВ до 16 секунд сопровождается риском геморрагического синдрома (чувствительность 0,7, специфичность 0,57, при положительной прогностической значимости 0,62). Удлинение АПТВ до 55 сек (чувствительность 0,8, специфичность 0,95, при положительной прогностической значимости 0,8) [25].

Геморрагическая болезнь новорожденных

Геморрагическая болезнь новорождённого - заболевание детей в неонатальном периоде, проявляющееся повышенной кровоточивостью, связанной с нарушением протромбинообразования (дефицит факторов II фазы свертывания крови) вследствие недостаточности факторов коагуляции, активность которых зависит от содержания витамина К.

Термин «геморрагическая болезнь новорожденного» предложил в 1894 году С. Townsend [30] для описания спонтанных кровотечений у новорожденных, не обусловленных травмой или врожденными геморрагическими нарушениями, такими как гемофилия. Поиск причины геморрагической болезни новорожденных начался в 1913 году, когда Wipple установил, что ее причиной может быть снижение активности протромбина. В настоящее время данный патологический синдром принято называть «витамин К-дефицитными кровотечениями» (ВКДК).

ВКДК являются преимущественно патологией периода новорожденности, но могут встречаться и у детей более старшего возраста, особенно при наличии определенного патологического фона: синдром короткой кишки, дисбактериоз, генетические аномалии и др.

Частота ВКДК в разных странах различается в зависимости от широты охвата программами профилактики новорожденных витамином К и их эффективности, частоты грудного вскармливания, а также от содержания витамина К в применяемых смесях для искусственного вскармливания. Расовая принадлежность и пол ребенка не влияют на частоту возникновения ВКДК.

У новорожденных, не получавших профилактику витамином К, частота ВКДК на первой неделе жизни составляет от 0,25 до 1,7%. Введение программ профилактики привело к снижению частоты поздних форм ВКДК в странах Европы и Азии с 4,4-7,2 до 1,4-6,4 на 100 000 рождений [15, 23, 29].

В Беларуси частота ВКДК составляет 3 случая на 1000 новорожденных. В настоящее время в Республике Беларусь ежегодно от осложнений геморра-

гической болезни новорожденных умирает 5-15 детей (данные 32 формы за 2010-2011 г. г.). Каждый год примерно у 150-200 новорожденных развиваются внутричерепные кровоизлияния, у 260-350 новорожденных – тяжелые кровотечения на фоне ВКДК.

Развитие геморрагического синдрома связывают с дефицитом у новорожденных витамина К. Свертывание крови – сложный процесс, состоящий из 3 последовательных этапов, требующих 13 различных факторов коагуляции. Печень человека нуждается в витамине К для синтеза четырех из этих факторов.

Средняя потребность новорожденных и детей раннего возраста в витамине К, поступающем с пищей, составляет 5 мг в сутки. Однако для профилактики геморрагической болезни новорожденных рекомендуется ежедневное поступление не менее 10 мг витамина К [24] (таблица 6).

Таблица 6

Ежедневная возрастная потребность в витамине К

КАТЕГОРИЯ	ВОЗРАСТ, В ГО- ДАХ	ДОЗА ВИТАМИНА К, МГ
Дети	0-1	10
	1-3	15
	4-6	20
	7-10	25
Подростки	11-14	30
	15-18	35
Взрослые мужчины	19-70+	45
Взрослые женщины	19-70+	35
Беременные		+10
Кормящие женщины		+20

У новорожденных имеется исходный дефицит витамина К, причем примерно у 50% детей этот дефицит весьма существенный. Это обусловлено рядом факторов, которые могут возникнуть как во время беременности, так и в постнатальном периоде (таблица 7).

Таблица 7

Факторы, приводящие к дефициту витамина К у новорожденных

ПЕРИОД РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА	ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ДЕФИЦИТУ ВИТАМИНА К
Внутриутробный период	Прием матерью во время беременности: • антикоагулянтов прямого действия (из группы неодикумарина); • противосудорожных препаратов (фенобарбитал, дифенин, фенитоин и др.); • антибиотиков широкого спектра действия; • противотуберкулезных препаратов (рифампицин, изониазид и др.); Гестоз на фоне низкого синтеза эстрогенов (суточная экскреция эстрогенов с мочой – менее 10 мг) Гепато- и энтеропатии у матери Дисбиозы и дисбактериозы кишечника у матери
Интранатальный период	Хроническая гипоксия и асфиксия плода в родах Родоразрешение путем кесарева сечения Родовая травма
Постнатальный период	Недоношенность Позднее прикладывание к груди Отсутствие или недостаточный объем грудного вскармливания Длительное парентеральное питание Антибиотики широкого спектра действия Синдром мальабсорбции Механические желтухи различного генеза (атрезия желчевыводящих путей, холестаз и др.) Гепатиты Целиакия Муковисцидоз Кистозный фиброз поджелудочной железы Дефицит α_1-антитрипсина Абеталипопротеинемия

Известно, что витамин К очень плохо проникает через плаценту, поэтому содержание его в пуповинной крови всегда ниже, чем в организме матери. После рождения поступление витамина К с грудным молоком недостаточно (содержание витамина К в грудном молоке значительно ниже, чем в коровьем молоке или молочных смесях, и составляет всего 15 мкг/л [19]), а

активная выработка витамина К кишечной микрофлорой начинается с 3-5 суток жизни ребенка.

Витамин К-зависимые факторы коагуляции (фактор II - протромбин, фактор VII - проконвертин, фактор IX - антигемофильный глобулин В и фактор X - фактор Стюарта-Прауэра) синтезируются в печени в виде неактивных прекурсоров. Их активация происходит в присутствии витамина К путем γ -карбоксилирования остатков глютаминовой кислоты с участием фермента γ -глутамилкарбоксилазы. Вследствие этого увеличивается отрицательный заряд белковых молекул факторов коагуляции, позволяющий им связывать кальций, который требуется для адгезии этих факторов с фосфатидилхолином тромбоцитов и формирования чрезвычайно активного ферментного комплекса, необходимого для образования фибрина.

При отсутствии/дефиците витамина К отмечается снижение содержания в крови функционально активных факторов коагуляции и увеличение концентрации неактивных прекурсоров витамин К-зависимых факторов, обозначаемых аббревиатурой **PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence)**.

При глубокой недоношенности (II – IV степени) из-за недостаточного становления белково-синтетической функции печени PIVKA в крови почти не определяются, и после введения препаратов витамина К отмечается незначительное нарастание активности факторов протромбинового комплекса.

Вследствие этого наиболее частым осложнением у таких детей является ДВС-синдром, сочетающийся с выраженным дефицитом факторов свертывания, синтезируемых в печени. В течение долгого времени такие патологические состояния расценивались как «вторичная геморрагическая болезнь новорожденных», хотя данное определение неприемлемо из-за того, что уводит врача от распознавания основного механизма расстройства гемостаза - ДВС-синдрома, и предопределяет неправильное лечение.

Принято различать три варианта геморрагической болезни новорожденных:

- Ранняя;
- Классическая;
- Поздняя.

Ранние ВКДК возникают в первые 24 часа после рождения ребенка. Наблюдаются достаточно редко и обусловлены главным образом приемом матерью во время беременности противосудорожных, противотуберкулезных, антибактериальных препаратов или антикоагулянтов.

Риск ВКДК при приеме беременной противосудорожных препаратов обусловлен конкурирующим ингибированием синтеза прекурсоров II, VII, IX и X факторов свертывания крови, а также индукцией фетальных микросомальных ферментов, участвующих в деградации витамина К. У новорожденных на этом фоне несколько изменяется структура ВКДК по сравнению с детьми, имеющими другие причины дефицита витамина К: кровотечения у них возникают раньше, часто в первые часы после рождения, и носят более выраженный характер, изменяется локализация кровотечений (наблюдаются интраабдоминальные, внутригрудные и интракраниальные кровотечения) [21].

Назначение витамина К в раннем послеродовом периоде для предотвращения этой формы ВКДК неэффективно.

ВКДК может проявляться меленой (кишечным кровотечением, диагностируемым по наличию стула черного цвета или свежей крови в каловых массах), кровавой рвотой или рвотой желудочным содержимым цвета “кофейной гущи”, иногда маточным кровотечением у новорожденных девочек. Кроме этих симптомов, у новорожденных геморрагическая болезнь может проявляться кефалогематомой, кровотечением при отпадении остатка пуповины, реже кровоизлиянием в мозг (внутрижелудочковыми, субарахноидальными, субдуральными гематомами), легкие, печень, надпочечники.

Обильные кровотечения проявляются бледностью кожи и слизистых оболочек, тахикардией, лабораторными признаками постгеморрагической

анемии. При несвоевременном оказании помощи ребенок может погибнуть от геморрагического шока вследствие острой кровопотери. Кожные и подкожные геморрагии (пурпура) в виде петехий, распространенных экхимозов встречаются реже.

Классическая форма ВКДК. Встречается как у детей, матери которых получали во время беременности лекарственные средства, повышающие риск развития ВКДК, так и у новорожденных, находящихся исключительно на грудном вскармливании. Частота классической формы ВКДК – от 400 до 1700 случаев на 100 000 рождений [34].

Типичным проявлением заболевания является кровоточивость, возникающая между 2-м и 5-м днями жизни и затем исчезающая в течение 2-3 дней. Наиболее часты желудочно-кишечные кровотечения. Нередко возникают также пупочные и носовые кровотечения, множественные кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку. При несвоевременном или недостаточном лечении количество летальных исходов достигает 30%, причем большинство детей умирает в первые 2-3 дня после начала геморрагических проявлений.

Смерть чаще обусловлена массивной острой кровопотерей или кровоизлияниями в мозг, реже – кровоизлияниями во внутренние органы (почки, печень, мышцу сердца). В результате кровоизлияний в надпочечники и возникновения острой надпочечниковой недостаточности возможно развитие коматозного состояния.

Прогноз неопределенный вследствие вероятности быстрой трансформации начальных незначительных кровотечений в крайне тяжелые, а также из-за внезапного возникновения кровоизлияний в мозг и другие жизненно важные органы.

Поздние ВКДК. Первое сообщение о ВКДК с поздним началом относится к 1977 году [12]. Поздние ВКДК – это непредсказуемые кровотечения, обусловленные тяжелым дефицитом витамина К у детей в возрасте 2-12

недель с максимальной частотой возникновения между 2-й и 6-й неделями жизни ребенка. Примерно в половине случаев поздние ВКДК проявляются внутримозговыми кровоизлияниями.

Поздние ВКДК преобладают у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, причем у $\frac{3}{4}$ этих детей имеют место нарушения функции печени или синдром мальабсорбции [14]. Это означает, что печень новорожденного не может адекватно синтезировать факторы свертывания крови или создавать запасы витамина К в необходимом количестве.

При рождении ребенка всегда существует непредсказуемый риск геморрагических осложнений. Вероятно, новорожденные с длительной желтухой должны более тщательно обследоваться на предмет выявления печеночной патологии. При наличии у ребенка конъюгационной гипербилирубинемии следует рассмотреть вопрос о назначении витамина К.

Поздняя форма ВКДК сопровождается наибольшей летальностью по сравнению с другими формами в связи с частым развитием внутричерепных кровоизлияний (субарахноидальных – 90% случаев, субдуральных, паренхиматозных, желудочковых).

Большинству случаев тяжелых ВКДК предшествуют «предупреждающие кровотечения», незначительные по своей выраженности и часто нестораживающие врача. Кровотечения могут наблюдаться в одной или нескольких зонах:

- слизистые оболочки носа, полости рта
- места инъекций (вакцинаций)
- кожные геморрагии
- подкожные гематомы
- гематурия и др.

Профилактика геморрагической болезни новорожденных обеспечивается внутримышечным введением при рождении витамина К₁ (конакион, фи-

томенадион, витакон и др.) в дозе 0,5-1,0 мг для доношенных детей; для недоношенных детей с массой более 1000 г - 0,5 мг; менее 1000 г - 0,3 мг.

Однозначных рекомендаций по пероральной профилактике нет. При полном естественном вскармливании рекомендуется пероральная профилактика в дозе 2 мг с первым кормлением, затем в 1 неделю, 4 недели и 8 недель. Пероральная профилактика противопоказана недоношенным, больным, получающим антибиотики, при холестазах (Neofax 2012). Согласно данным А. Busfield и коллег внутримышечное профилактическое введение витамина К₁ (Konakion®) сопровождалось развитием витамин К-зависимого кровотечения с частотой 1 на 845000, при оральном введении препарата – 1 на 232000, а при отсутствии профилактики сопровождалось значительно более высокой частотой – 1 на 8500 [13]. По данным А. Goorin частота геморрагической болезни новорожденных без профилактики витамином К₁ составляет 1 на 200-400 [16].

Пример из нашей практики. Пациент С. Родился 27.04. В отделение детской хирургии поступил 02.06 с постинъекционной гематомой левого бедра, анемией и судорожным синдромом.

Коагулограмма:

03.06.АПТВ 29 сек. ПТВ 18 сек. Фибриноген 3,4 г/л тромбоциты 221×10^9 /л

05.06.АПТВ 31 сек. ПТВ 20 сек. Фибриноген 3,5 г/л тромбоциты 280×10^9 /л

09.06.АПТВ 131 сек. ПТВ 21 сек. Фибриноген 2,6 г/л тромбоциты 330×10^9 /л

16.06.АПТВ 31 сек. ПТВ 16 сек. Фибриноген 3,8 г/л тромбоциты 621×10^9 /л

Диагноз: Геморрагическая болезнь новорожденных. Поздняя форма. Анемия. Субдуральная гематома в правой теменно-затылочной области (см. рисунок 4).

Оперативное нейрохирургическое лечение (трепанация черепа с удалением гематомы) и неоднократное переливание СЗП и ЭМОЛТ с благоприятным исходом.

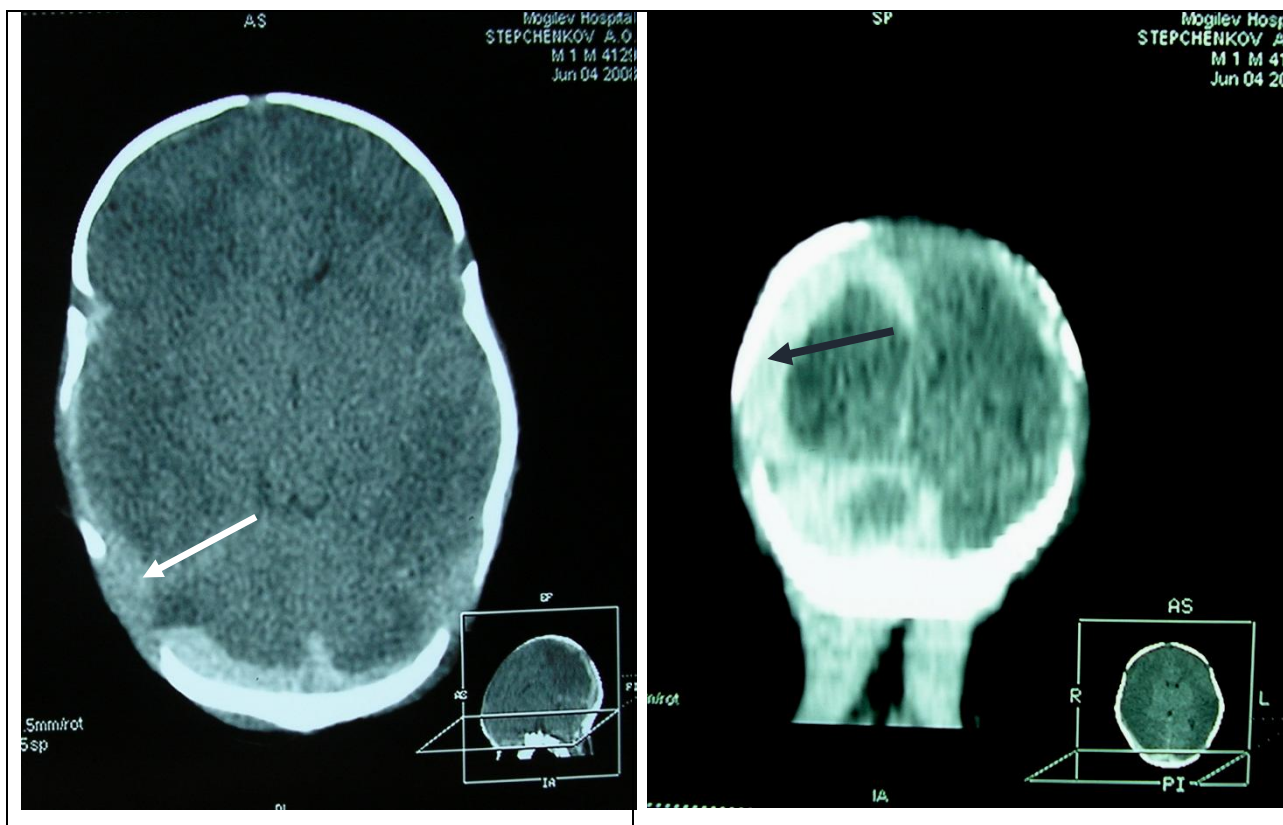


Рисунок 4 – РКТ головного мозга ребенка С., 1 месяц 10 дней.
 Диагноз: Геморрагическая болезнь новорожденного (поздняя форма) с развитием субдуральной гематомы в правой теменно-затылочной области.

Использование СЗП в ряде случаев не дает стабильного эффекта. В качестве демонстрации приводим клинический пример рецидивирующего желудочного кровотечения у ребенка с экстремально низкой массой тела на фоне сепсиса и гипокоагуляции. Четырехкратная плазмотрансфузия не обеспечила нормализацию показателей гемостаза. Использование препарата Ostarplex внутривенно - первая доза 5-6 мл/кг, вторая доза 3-4 мл/кг, третья доза 3-4 мл/кг с интервалом 6 часов обеспечило положительный клинико-лабораторный результат (см. рисунок 5).

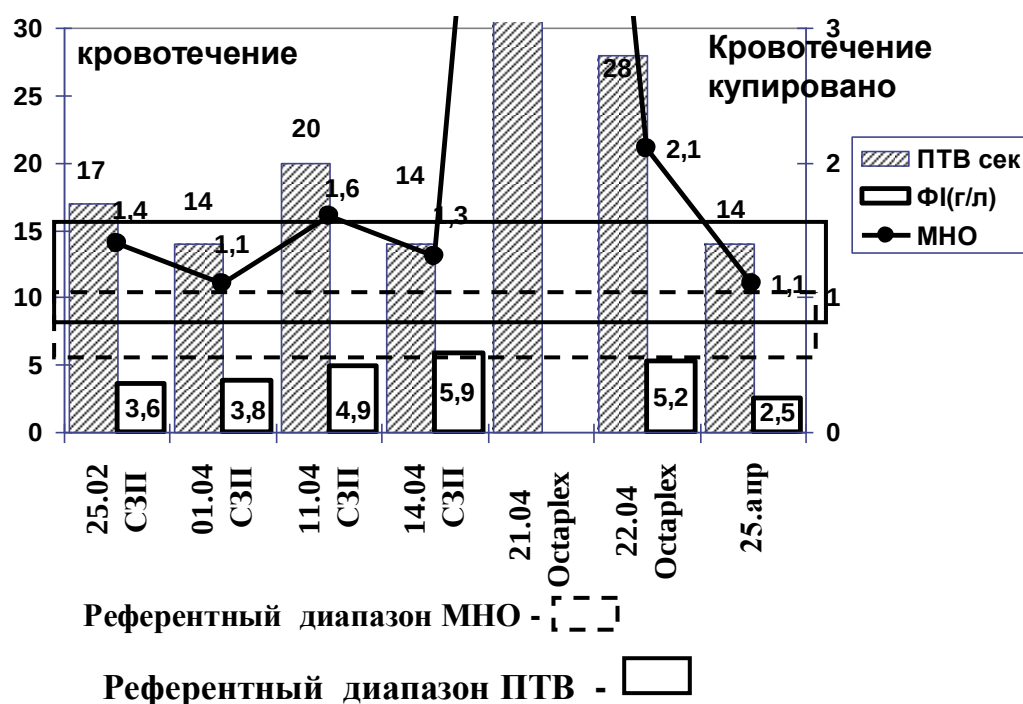


Рисунок 5 – Динамика показателей гемостаза у ребенка N

Наиболее сложные клинические ситуации возникают при констатации лабораторной гипокоагуляции у пациентов без клинических признаков кровотечения. Это затрудняет принятие решения о коррекции гипокоагуляции, в частности, плазмотрансфузией.

В связи этим необходим поиск латентных форм геморрагического синдрома. Это возможно при выполнении в ургентном порядке ультразвуковых исследований мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Констатация у пациента лабораторной гипокоагуляции и латентной формы геморрагического синдрома являются однозначным показанием к коррекции выявленных гемостазиологических нарушений.

Особую опасность представляют возникшие на фоне гипокоагуляции церебральные кровоизлияния у детей с менингитом, что затрудняет санацию ликвора и может быть причиной резидуальных последствий с высоким риском инвалидизации. При этом явные манифестации геморрагического

синдрома могут отсутствовать. Данная клиническая ситуация представлена на рисунке 6.

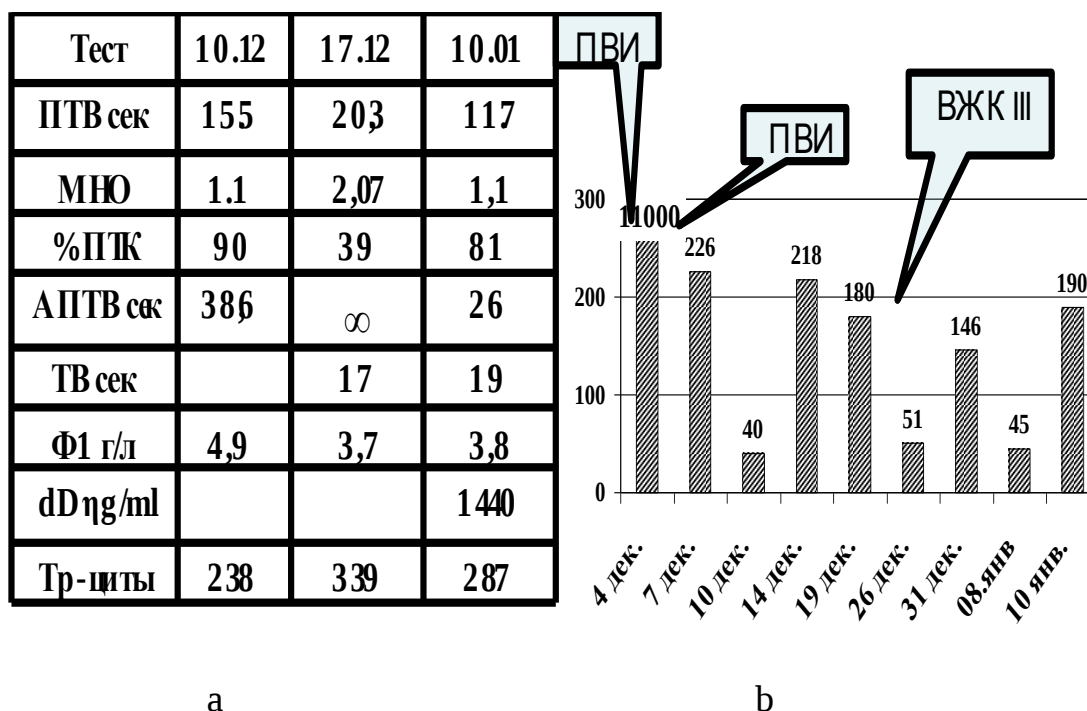


Рисунок 6 – а) Показатели коагулограммы, б) цитоза СМЖ и данные нейросонографии ребенка Х. № 4130. род. 30.11. Апгар 8/9

Диагноз: Гнойный менингит. Витамин К дефицитное состояние. Геморрагическая болезнь новорожденного (поздняя форма). ВЖК III степени с тромбозом и формированием кист мозга. 17.12, на 18 сутки жизни гипокоагуляция: АПТВ не определяется, увеличение ПТВ и МНО.

Нейросонография: трансформация перивентрикулярной инфильтрации от 03.12 и 05.12 в ВЖК III с тромбозом.

Компьютерная томография от 11.01: Последствия ВЖК III ст. Кисты, кальцификаты, дилатация желудочков

Лабораторная диагностика геморрагических расстройств, в том числе геморрагической болезни новорожденного, представлена в таблице 8 (см. раздел ДВС-синдром).

Лечение геморрагической болезни включает назначение витамина K_1 в дозе 1-10 мг внутривенно под контролем ПТВ и МНО через 2-4 часа после введения для оценки эффективности терапии. При отсутствии клинического и лабораторного эффекта назначается свежзамороженная плазма.

При отсутствии витамина K_1 вводится 5-10 мг викасола (менадиона) внутримышечно 1 раз в сутки, в течение 3 дней. Если кровотечение обильное и рецидивирует, осложнилось постгеморрагической анемией, то необходима

трансфузия свежзамороженной плазмы 10-15 мл/кг массы тела и коррекция анемии отмытыми эритроцитами.

Учитывая сомнительную эффективность препарата викасол (менадион) [3] и его гепатотоксичность при выраженном геморрагическом синдроме терапию необходимо начинать с переливания свежзамороженной плазмы в дозе 10-15 мл/кг. Упорное, остро возникшее кровотечение, представляющее угрозу для жизни, является показанием к использованию препаратов концентрата протромбинового комплекса с протеинами С и S (например, Octaplex).

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ДВС крови - это состояние, которое возникает на фоне тяжелого патологического процесса. Поэтому терапия нарушений гемостаза предусматривает: 1) лечение основного заболевания, как причины, вызвавшей диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; 2) предотвращение блокады системы микроциркуляции паренхиматозных органов, обусловленной потреблением факторов свертывания; 3) купирование клинических проявлений геморрагического синдрома при наличии последних. Характер развития ДВС определяет необходимость дифференцированного проведения терапии нарушений гемостаза на различных стадиях. С позиций современных знаний синдром ДВС необходимо рассматривать как общепатологический процесс, характеризующийся перераспределением коагуляционного потенциала крови в микроциркуляторный отсек кровообращения с формированием микротромбозов и тяжелой полиорганной дисфункции с активацией калликреин-кининовой системы (системы фибринолиза) и развитием кровотечения.

У всех новорожденных, терпевших внутриматочную гипоксию, родившихся в асфиксии, при респираторном дистресс-синдроме, неонатальных аспирационных синдромах, врожденной пневмонии, сепсисе, инфекциях, специфичных для перинатального периода, имеется риск развития диссеми-

нированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Начало развития ДВС не имеет характерных клинических проявлений. Клиническая картина I (гиперкоагуляционной) стадии ДВС неспецифична, мало отличается от общих проявлений основного заболевания и его осложнений и как правило, характеризуется полиорганной дисфункцией.

Диагностика I стадии ДВС у новорожденных затруднительна из-за скоротечности этой фазы, а так же возможности прохождения ее внутриутробно. В клинической картине заболевания при II (переходной) и, особенно, III (гипокоагуляционной) стадии ДВС наблюдается усугубление полиорганной дисфункции, проявляющейся тяжелой дыхательной и сердечной, печеночно-почечной, надпочечниковой недостаточностью вплоть до развития шока. В I стадии ДВС геморрагических признаков, как правило, не бывает. В отдельных, случаях, когда ДВС развивается на фоне имеющегося изолированного дефицита витамина К или на фоне тромбоцитопении, свойственной основному заболеванию, могут иметь место проявления геморрагического синдрома.

Геморрагии вследствие внутрисосудистого свертывания крови у детей появляются во II и наблюдаются преимущественно в III стадии ДВС. У части больных геморрагический синдром развивается по капиллярному или петехиальному типу в виде точечных петехиальных кровоизлияний на коже, повышенной ранимости кожи и слизистых оболочек, кровоточивости из мест инъекций. Очень важно терапию, основанную на лабораторной диагностике, начать на этапе именно капиллярного типа кровоточивости с целью минимизации перехода в гематомный тип. Трансформация капиллярного типа кровоточивости в гематомный сопровождается высоким риском кровоизлияния в мозг. Достаточно часто встречаются желудочно-кишечные кровотечения (мелена, рвота цвета “кофейной гущи”).

В наиболее тяжело протекающих случаях (сепсис, септический шок, вызванных грамотрицательной микрофлорой или вирусной инфекцией), геморрагический синдром носит генерализованный характер в виде массивной

сливной геморрагической сыпи на коже и множественных кровоподтеков, желудочно-кишечных, носовых, легочных кровотечений и гематурии, отмечаются кровоизлияния в мягкие ткани и внутренние органы.

Выполнение инъекций, клизм, интубаций трахеи и других манипуляций сопровождается кровотечениями из слизистых оболочек и кожи. В ряде случаев, наряду с геморрагиями, у больных имеют место клинические признаки тромбоза магистральных сосудов, особенно после катетеризации центральных сосудов и периферических вен. Эти тромбы могут распространяться по ходу кровеносного сосуда, достигая полостей сердца, нередко инфицируются и служат причиной суперинфекции и сепсиса. К клиническим проявлениям ДВС можно отнести и так называемые “стрессовые” язвы на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, в генезе которых лежит микротромбоз мелких концевых сосудов, вызывающий некроз и ишемию слизистой, что ведет к кровотечению, а иногда и к перфорации.

Лабораторная диагностика основных причин геморрагического синдрома у новорожденных представлена в таблице 8.

Таблица 8

Лабораторная диагностика основных причин геморрагического синдрома у новорожденных

Тест		АПТВ	ПТВ	ПТИ	МНО	ТВ	фИ	Тромбоциты	dD
Геморрагическая болезнь		↑	↑	↓	↑	N	N	N	N
ДВС	1 фаза	↓	↑	↓		↓	↑	N	↑
	2 фаза	↑	↑	↓	↑	↑	↓	N ↓	↑
	3 фаза	↑↑	↑	↓	↑	↑	↓↓	↓↓	↑
Поражение печени		↑	↑	↓	↑	↓	↓	N	
Тромбоцитопения		N	N	N	N	N	N	↓↓↓	N

Условные обозначения: N – нормальный уровень показателя;
 ↑↑ значительное увеличение (удлинение) показателя;
 ↑ увеличение (удлинение) показателя;
 ↓ уменьшение (укорочение) показателя;
 ↓↓ значительное уменьшение (укорочение) показателя.

В I (гиперкоагуляционной) стадии под контролем гемостазиограммы проводится гепаринотерапия, которая используется для прекращения продолжающегося тромбоза и не применяется при развившемся кровотечении. Гепаринотерапия в неонатальной практике используется редко и должна быть основана на лабораторных данных, свидетельствующих о гиперкоагуляции. Используются нефракционированные (табл. 9) и низкомолекулярные гепарины. Применение нефракционированных гепаринов в неонатальной практике сопряжено с риском гепарин-индуцированной тромбоцитопении и риском кровотечений.

Таблица 9

Дозировка нефракционированного гепарина

Срок гестации (нед)	IV bolus ед/кг	IV ед/кг/час
< 28	25	15
28-36	50	20
38-40	75-100	25

Низкомолекулярный гепарин Эноксапарин Enoxaparin (Клексан Clexan) вводится в дозе от 0,5 до 1,5 мг/кг подкожно каждые 12 часов. Необходим контроль количества тромбоцитов каждые 2-3 дня из-за риска гепарининдуцированной тромбоцитопении).

Введение нефракционированного гепарина допускает удлинение АПТВ в 1,5-2 раза по сравнению с исходным уровнем (Queen Charlotte&Chelsea Hospital London 1993) или величины АПТВ – 60-85 сек. и активности фактора Ха – 0,3-0,7 Ед/мл (NeoFax 2010). Контроль за введением низкомолекулярного гепарина Эноксапарин основан на исследовании активности фактора Ха и его поддержании до 0,5-1.0 Ед/мл.

При передозировке гепарина проявляющейся в кровоточивости, падении тромбоцитов или чрезмерного увеличения показателей АПТВ, фактора Ха используется протамин (табл. 10).

Таблица 10

Расчет дозы Protamin на количество гепарина, введенного в предыдущие 4 часа

Время после последнего введения гепарина (мин.)	Protamin мг/100 Ед полученного гепарина
<30	1,0
30-60	0,5-0,75
60-120	0,375-0,5
>120	0,25

Во второй и третьей стадии ДВС проводится заместительная терапия препаратами крови. Показатели гемостазиограммы согласно рекомендациям Queen Charlotte & Chelsea Hospital (London) наряду с клиническими данными являются одним из важных критериев для назначения препаратов крови для коррекции гемостаза. Так, удлинение ПТВ в 1,5 раза выше нормы является показанием для назначения свежезамороженной плазмы, а снижение уровня фибриногена менее 1,5 г/л – криопреципитата.

Увеличение МНО до 1,8-2,0 может рассматриваться как показание к назначению свежезамороженной плазмы.

Однозначной оценки уровня тромбоцитопении, как критерия, показания к переливанию тромбоцитарной массы нет. Так, по данным Queen Charlotte & Chelsea Hospital (London, 1993) снижение уровня тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ рассматривается как показание для назначения тромбоцитарной массы. В практическом руководстве (Manual of neonatal care. Ed. by J.P. Cloherty, E.C. Eichenwald, A.R. Stark.-5 ed. Philadelphia.-2003.-816 p) рекомендуется абсолютным показанием для переливания тромбоцитарной массы тромбоцитопения $20 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее, а гемостатический эффект обеспечивается при уровне тромбоцитов $30 \cdot 10^9/\text{л}$ и более.

Нарушения в системе гемостаза (гипокоагуляция) в сочетании с данными нейросонографии или компьютерной томографии, констатирующих наличие минимальных геморрагических проявлений требуют обсуждения для решения вопроса об активной коррекции (заместительной терапии) возможно свежезамороженная плазма, криопреципитат или тромбоцитарная масса. В одной дозе (20-30 до 50мл) криопреципитата содержится 79-90 ед фактора VIII, 0,2-0,3 г фактора I (фибриноген). Кроме этого в криопреципитате содержится фибринстабилизирующий (ф XIII) фактор и фибронектин – опсонизирующий белок моноклеарной системы, обладающий иммуномодулирующим действием.

Во второй (переходной) стадии ДВС переливается свежезамороженная плазма (10-15 мл/кг). Назначаются ангиопротекторы - этамзилат натрия (дицинон 12,5%) до 0,5 мл/кг, возможно назначение ингибиторов протеаз (гортдокс до 10000 КИЕ/кг, контрикал 1000 АТЕ/кг в сутки).

В III (гипокоагуляционной) стадии ДВС проведение заместительной терапии препаратами и компонентами крови, наряду с введением свежезамороженной плазмы, криопреципитата и ингибиторов протеаз, дополняется коррекцией анемии отмытыми эритроцитами или эритроцитарной массой в количестве, необходимом для поддержания уровня гемоглобина 120-140 г/л, тромбоцитопении менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$ - концентратом донорских одноклассовых тромбоцитов (тромбоцитарная масса) в количестве 0,5-1 доза в сутки.

Объем заместительной терапии при выраженном геморрагическом синдроме непредсказуем и осуществляется по принципу *quantum satis*, т.е. до достижения клинического эффекта – остановки кровотечения и поддержания уровня гемоглобина, обеспечивающего кислородтранспортную и буферную миссию для конкретного пациента. При гипоальбуминемии и гипопроотеинемии показано введение альбумина в объеме, обеспечивающем содержание белка не менее 60 г/л.

Расчет дозы криопреципитата для компенсации дефицита фибриногена (Фактор 1- ф1) можно произвести по следующей формуле:

$$\Phi 1_{\text{пациента}} (\text{г}) = \frac{\phi 1 (\text{г/л}) \text{ОЦП}}{1000}$$

$$\text{ОЦП} = \frac{\text{ОЦК}(100 - \text{Ht})}{100}$$

$$\text{Дефицит } \phi 1 (\text{г}) = \phi 1 (\text{ж}) - \phi 1 (\text{п})$$

$$\Phi 1_{\text{желаемый}} (\text{г}) = \frac{\phi 1_{\text{ж}} (\text{г/л}) \text{ОЦП}}{1000}$$

Пример расчета для ребенка с массой 3кг и концентрацией фибриногена 1г/л, гематокрит 30 %, желаемый уровень фибриногена до 3 г/л.

$$\text{ОЦП} = \frac{250(100 - 30)}{100} = 175 \text{мл}$$

$$\Phi 1_{\text{пациента}} = \frac{1 \times 175}{1000} = 0,175 \text{г}$$

$$\Phi 1_{\text{желаемый}} = \frac{3 \times 175}{1000} = 0,525 \text{г}$$

$$\text{Дефицит } \phi 1 (\text{г}) = \phi 1 (\text{ж}) - \phi 1 (\text{п}) = 0,35 \text{ г}$$

Для компенсации гипофибриногенемии данному пациенту необходимо до 1,5 дозы криопреципитата.

Количество препаратов для купирования геморрагического синдрома должно быть достаточным для купирования кровотечения с приближением показателей гемостазиограммы к норме.

Наиболее сложно эта проблема решается у пациентов с ДВС синдромом на фоне сепсиса или генерализованной инфекции с развитием шока. Терапия ДВС-синдрома параллельно с коррекцией гемостаза требует интегративной поддержки гемодинамики, газов крови, водно-электролитного баланса, купирования инфекционного процесса и иммунодефицитного состояния (рисунок 7).

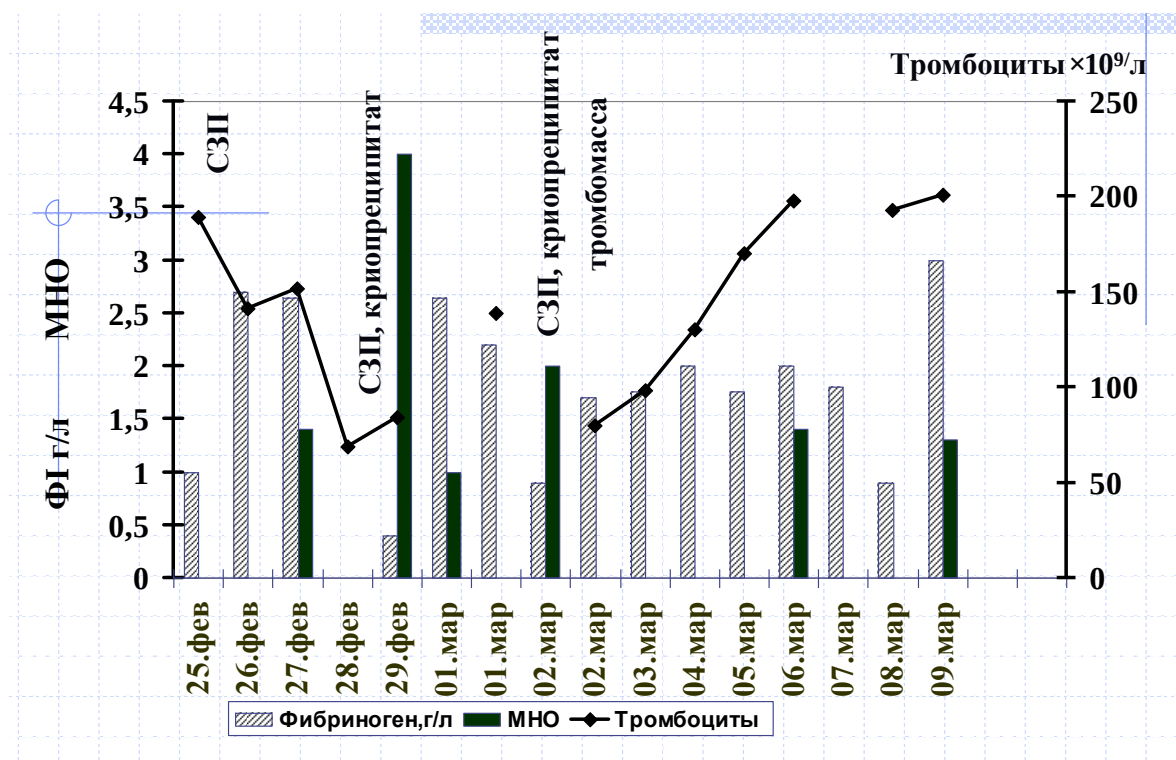


Рисунок 7 – Динамика показателей гемостаза пациента М, 25.02. Диагноз: Врожденный сепсис. Септический шок. ДВС. Легочное и желудочное кровотечение. Инотропная терапия – допамин, норадреналин. Геморрагический синдром купирован 3 марта параллельно стабилизации гемодинамики и гемостаза на фоне терапии септического процесса.

Использование свежзамороженной плазмы (СЗП) для коррекции гемостаза (особенно свыше 15 мл/кг) ассоциировано с развитием ряда периодически встречающихся неблагоприятных эффектов и осложнений при трансфузии компонентов крови, не прошедших очистку высокотехнологичными методами (обработка сольвент-детергентным методом, нанофильтрация), существует возможность заражения реципиентов сифилисом, гепатита-

ми В, С, D, ВИЧ, цитомегаловирусной инфекцией. Среди специфических неблагоприятных реакций можно назвать аллергические реакции и анафилаксию, связанные с трансфузией острое повреждение легкого и гемолиз из-за введения антител к антигенам группы крови, особенно А и В. Связанное с трансфузией острое повреждение легкого обусловлено присутствием лейкоцитарных аллоантител в плазме донора.

Наибольшую опасность при использовании препаратов крови представляют потенциальные осложнения, среди которых следующие:

- ⇒ Transfusion related acute lung injury (TRALI) – острое повреждение легких связанное с трансфузией;
- ⇒ Transfusion-Related Acute Gut Injury (TRAGI) – острое повреждение кишечника связанное с трансфузией;
- ⇒ Transfusion associated circulatory overload (TACO) – циркуляторная перегрузка, связанная с трансфузией [22, 31, 33].

Снижение риска потенциальных осложнений возможно при использовании следующих препаратов:

- Octaplas® – препарат вирусиноактивированной плазмы человека, который, в отличие от СЗП, является стандартизированным по показателям содержания факторов свертывания (одинаковое содержание в каждом мешке), что обеспечивает предсказуемый результат. Кроме этого, разбавление/нейтрализация аллергенов и антител против белых клеток крови в процессе производства препарата Octaplas® предотвращает развитие TRALI;
- Octaplex®- концентрат протромбинового комплекса, содержащий II, VII, IX, X факторы свертывания и протеины С и S;
Фактор II -220-760 IU, Фактор VII -180-480 IU, Фактор IX -500 IU; Фактор X - 360-600 IU
Protein C -260-620 IU, Protein S -240-640 IU;

► Коагуляционный фактор IX ;

1 МЕ повышает активность Фактора IX на 1 %.

Доза = Масса тела × прирост Фактора IX в % • 0,8

► Коагуляционный фактор VIII;

Доза = Масса тела × желаемое содержание фVIII

При риске церебральных кровоизлияний не менее 60%

► NovoSeven;

Эптаког альфа активированный (Фактор VII).

Тромбоцитопения

Снижение количества тромбоцитов у доношенных детей $<100 \cdot 10^9/\text{л}$, а недоношенных - $<150 \cdot 10^9/\text{л}$ следует расценивать, как тромбоцитопению.

По причинам возникновения можно выделить следующие тромбоцитопении новорожденных:

- иммунная форма;
- инфекционная форма;
- ятрогенная форма;
- идиопатическая форма.

Иммунная форма тромбоцитопении новорожденных связана с наличием в крови противотромбоцитарных антител различного происхождения. Которые классифицируются, как *autoantibody* – аутоиммунные антитела и *alloantibody* – аллоиммунные антитела.

Аутоиммунные антитела – антитела материнского происхождения. Они появляются в крови новорожденных в результате трансплацентарного переноса от матерей с системными заболеваниями (красная системная волчанка) и возможно от матерей с тромбоцитопенией (болезнь Верльгофа). Риск развития иммунной формы тромбоцитопении новорожденных наиболее вероятен при уровне тромбоцитов у матери менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

Аллоиммунная форма тромбоцитопении новорожденных определяется тромбоцитарной аллоантигенной системой, имеющей следующие типы человеческих тромбоцитарных антигенов (НРА – human platelet antigen: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, 5b, 6b, 7b, 8b) исследования этой системы и соответственно специфических антител имеет практический смысл не только для детального диагноза, но и для терапии. Это связано с тем что при наличии аллоиммунных антител специфичных для НРА 1a, 1b, 2b, 3a, 3b, 5b возможно развитие состояния рефрактерного к переливанию тромбоцитарной массы,

что требует индивидуального подбора донора с учетом фенотипических и антигенных характеристик [16].

Клиническая картина у новорожденных с иммунной формой тромбоцитопении проявляется кровоточивостью из мест инъекций, геморрагическими манифестациями на коже и риском церебральных кровоизлияний.

Классификация фетальной и неонатальной тромбоцитопении представлена в таблице 11 [26].

Таблица 11

Классификация фетальной и неонатальной тромбоцитопении

	Причины
Фетальная	Аллоиммунизация ВУИ (ЦМВ, токсоплазмоз, ВИЧ) Трисомия 18, 13, 21 Аутоиммунный процесс (ИТП, СКВ) Резус-изоиммунизация Синдром Wiskott-Aldrich
Ранняя неонатальная (<72 часов)	Хроническая внутриутробная гипоксия Асфиксия Перинатальные инфекции (E.coli, GBS, Haemophilus influenzae) ДВС Аллоиммунизация ВУИ (ЦМВ, токсоплазмоз, ВИЧ) Трисомия 18, 13, 21 Аутоиммунный процесс (ИТП, СКВ) Тромбозы Врожденная лейкемия Синдром Kasabach-Merritt Метаболические болезни (пропионовая и метилмалоновая ацидемия) Тромбоцитопения с отсутствием луча Врожденная амегакариоцитарная
Поздняя неонатальная (>72 часов)	Сепсис, НЭК ВУИ (ЦМВ, токсоплазмоз, ВИЧ) Аутоиммунный процесс (ИТП, СКВ) Синдром Kasabach-Merritt Метаболические болезни (пропионовая и метилмалоновая ацидемия)

Лечение включает назначение тромбоцитарной массы и внутривенного иммуноглобулина G до 0,5 г/кг от 2 до 5 дней, ангиопротекторов (этамзилат натрия - 0,5 мл/кг) и преднизолона до 2 мг/кг/сутки до прекращения кровотечения и стабилизации уровня тромбоцитов.

Инфекционная форма тромбоцитопении может рассматриваться как изолированная, вероятно вследствие угнетения мегакариоцитарного ростка при многих инфекциях, специфичных для перинатального периода, или как фрагмент ДВС-синдрома.

Лечение изолированной формы инфекционной тромбоцитопении включает этиотропную терапию, переливание тромбоцитарной массы, внутривенный иммуноглобулин, разрешенный к применению в педиатрической практике, с содержанием IG A <0,2 мг/л (Octagam®), ангиопротекторы.

Глюкокортикоидная терапия в связи с иммунодепрессивным действием препаратов коры надпочечников при тромбоцитопении инфекционного генеза противопоказана, за исключением витальных показаний (клинические проявления шока).

Ятрогенная форма тромбоцитопении связана с использованием многих лекарственных препаратов (некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, жировые эмульсии, гепарин) и таких лечебных мероприятий, как фототерапия и заменное переливание крови.

В практической работе информация о побочном эффекте того или иного препарата в виде потенциальной тромбоцитопении необходима для обсуждения вопроса о целесообразности назначения этого препарата при возникновении проявлений геморрагического синдрома.

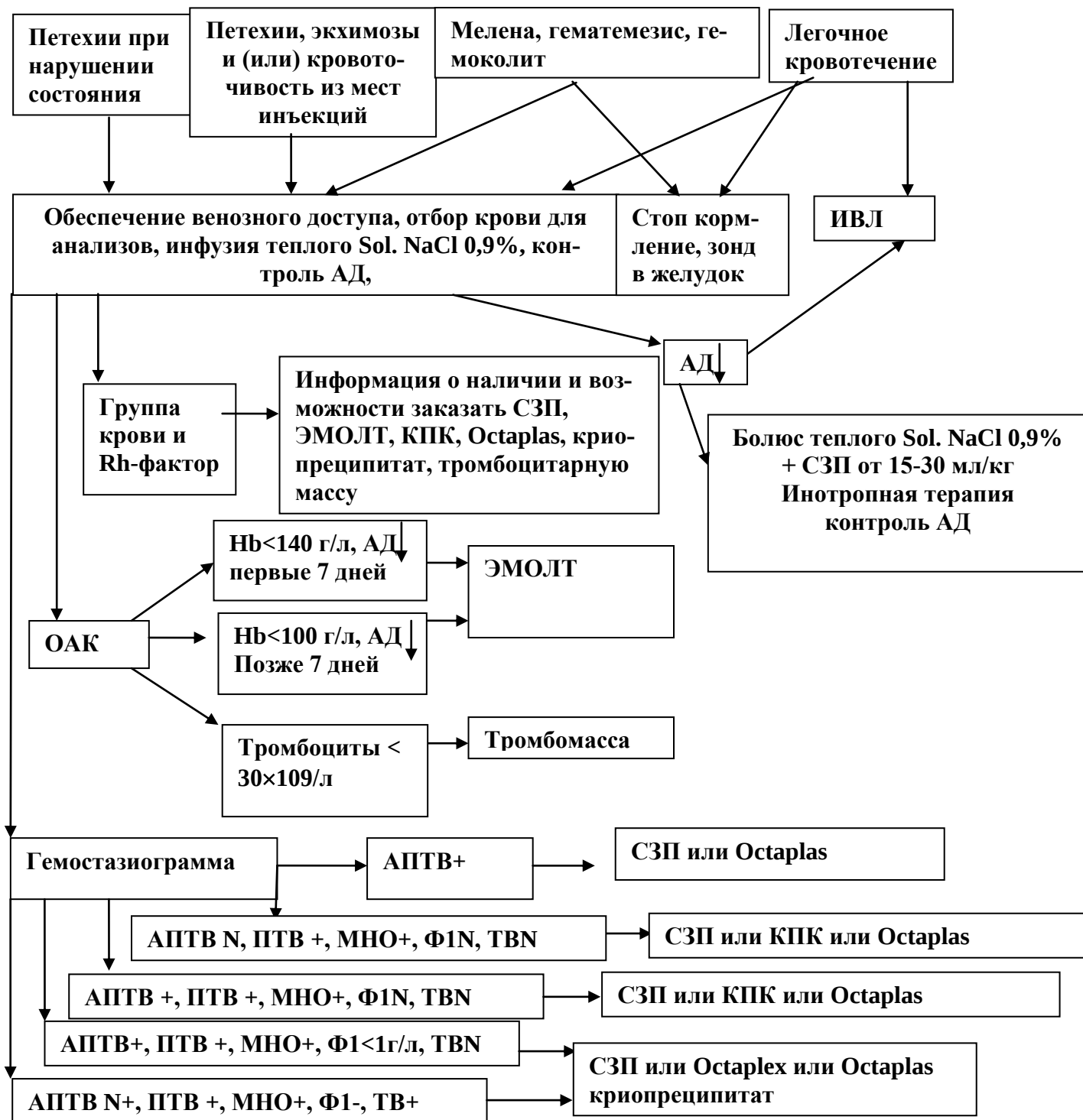
Рекомендации по трансфузии тромбоцитов у новорожденных представлены в таблице 12 [26].

Рекомендации по трансфузии тромбоцитов у новорожденных [26]

		Количество тромбоцитов·10 ⁹ /л		
		<30	30-49	50-99
Без кровотечения	1 неделя жизни	Всем	Нет – при стабильном состоянии Да – при кровотечении, ДВС, ВЖК III ст., ЗПК, хирургии	Нет
	2 неделя жизни и далее	Всем	Нет	Нет
С кровотечением		Всем	Всем	Да
АутоИТ		При кровотечении или неэффективности IVIG		Нет
НАИТ – новые случаи		Трансфузия НРА-1a/5b негативных тромбоцитов	Трансфузия НРА-1a/5b негативных тромбоцитов при кровотечении	
НАИТ – известные случаи		Трансфузия совместимых по НРА тромбоцитов	Трансфузия совместимых по НРА тромбоцитов при кровотечении	

Алгоритм ургентных мероприятий при геморрагическом синдроме в неонатальном периоде

Оценка типа и источника кровотечения



Литература

1. Дати, Ф. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф. Дати, Э. Метцман // Перевод с англ.- М.: Лабора, 2007 – 560 с.
2. Дмитриев, В.В. Диагностика и терапия нарушений гемостаза у детей. / В.В. Дмитриев, Г.А. Шишко, Н.С. Богданович //Методические рекомендации. - Минск, 2000. - 59 с.
3. Дмитриев, В.В. Практическая коагулология /В.В. Дмитриев. - Мн.: Бел.наука, 2004. - 544 с.
4. Инструкция по интенсивной терапии гипоксических состояний у новорожденных / Г.А. Шишко, М.В. Артюшевская, Ю.А. Устинович [и др.] // Рег. № 137-1001- Минск: МЗ РБ, 2002- 56 с.
5. Клинические протоколы диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии / Приказ МЗ РБ от 28.01.2011 № 81.
6. Сепсис новорожденных: учебно-методическое пособие / Г.А. Шишко, В.В. Курек, Ю.А. Устинович, Л.Л. Миронов, И.М. Крастелева, А.В. Сапотницкий, С.П. Горетая, С.Н. Коваль. - Минск: БелМАПО, 2012. - 55 с.
7. Устинович, Ю.А. Приоритеты в интенсивном выхаживании недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович. - Минск: Альвенто, 2012. - 144 с.
8. Шабалов, Н.П. Основы перинатологии / Н.П. Шабалов, Цвелев Ю.В. – М., 2002. – 575 с.
9. Шишко, Г.А. Перинатальные факторы риска внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. / Г.А. Шишко, Ю.А.Устинович, С.П. Горетая, М.В. Артюшевская // Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященной 75-летию БелМАПО. - Минск, 2006. - т.2,- С. 544-547.
- 10.Шишко, Г.А. Функциональная активность тромбоцитов у новорожденных, родившихся в асфиксии, и коррекция ее нарушений/ Г.А. Шишко // Физиология и патология периода новорожденности. Минск, 1980. - С. 146-148.
- 11.Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn / M.G. MacDonald [et al.]. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1107 p.
- 12.Bhanchet P, Tuchinda S, Hathirat P et al. A bleeding syndrome in infants due to acquired prothrombin complex deficiency. Clin Pediatr 1977; 16:992 in, Hathaway W. New insights on vitamin K. Hematol Oncol Clin North Am 1987; 1(3):367-379.

13. Busfield, A. Neonatal vitamin K prophylaxis in Great Britain and Ireland: the impact of perceived risk and product licensing on effectiveness / A. Busfield, A. McNinch, J. Trip // Arch. Dis. Child. – 2007. – Vol. 92.- P. 754-758.
14. Darlow B., Nobbs P. The neonatal vitamin K debate: IM vs. oral: two views. New Ethicals May 1993:11-18.
15. Darlow BA, Phillips AA, Dickson NP. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008. J Paediatr Child Health. Jul 2011;47(7):460-4. [Medline].
16. Goorin, A. Thrombocytopenia / A. Goorin, J.P. Cloherty // Manual of Neonatal Care: 5th Edition / Ed. by J.P. Cloherty, E.C. Eichenwald, A.R. Stark.- Philadelphia, 2004.- P. 479-486.
17. Gupta, S.N. Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes / S.N. Gupta, A.M. Kechli, U.S. Kanamalla // Pediatr. Neurol.- 2009.- Vol. 40.- P/ 1-12.
18. Hathaway, W. Perinatal coagulation / W. Hathaway, J. Bonnar.- NY.- 1978.- 235 p.
19. Keenan WJ, Jewett T, Glueck HI. Role of feeding and vitamin K in hypoprothrombinemia of the newborn. Am J Dis Child. 1971; 121:271–7.
20. Manual of neonatal care / Ed. by: J.P. Cloherty, E.C. Eichenwald, A.R. Stark.-5 ed.- Philadelphia.-2003.- 816 p.
21. Moslet U, Hansen ES. A review of vitamin K, epilepsy and pregnancy. Acta Neurol Scand. 1992; 85:39–43.
22. Norfolk, D.R. American fresh frozen plasma for neonates and children / D.R. Norfolk, A. Glaser, S. Kinsey // Arch. Dis. Child.- 2005.- Vol. 90.- P. 89-91.
23. Ozdemir, M.A. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. / M.A. Ozdemir [et al.] // Childs Nerv. Syst. - 2012. - Vol. 28(2). – P. 247-51. [Medline].
24. Parker L., Cole M., Craft A., Hey E. Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England: retrospective case-control study // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P. 189-193.
25. Point-of-care testing of neonatal coagulation / K. Tan [et al.] // Clin. Lab. Haematol.- 2006.- Vol. 28, № 2.- P. 117-121.
26. Roberts, I. Thrombocytopenia in the Neonate / I. Roberts, S. Stanworth, N.A. Murray // Blood Reviews.- 2008.- Vol. 22.- P. 173–186.
27. Routine coagulation tests in newborn and young infants / G. Lippi [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis.- 2007.- Vol., Issue 2.- P. 153-155.

- 28.Soul, J.S. Intracranial Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia / J.S. Soul // Manual of Neonatal Care / Ed. by J.P. Cloherty, E.C. Eichenwald, A.R. Stark.- 6th ed..- Lippincott Williams & Wilkins, 2008.- P. 503-518.
- 29.Takahashi, D. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: fifth nationwide survey in Japan / D. Takahashi [et al.] // *Pediatr. Int.* - 2011. – Vol. 53(6). – P. 897-901. [Medline].
- 30.Townsend, C. The hemorrhagic disease of the newborn /C. Townsend // *Arch. Pediatr.* - 1894. - Vol. 11. - P. 559-562.
- 31.Transfusion related acute lung injury in a neonate / S. Gupta [et al.] // *Indian J. Pediatr.*- 2012.- Vol. 79, № 10.- P. 1363-1365.
- 32.Walters, D.V. // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*- 1999.- Vol. 81.- P. 77-99.
- 33.Wu, T.J. Transfusion-related acute lung injury treated with surfactant in a neonate / T.J. Wu, R.J. Teng, K.I. Tsou Yau // *Eur. J. Pediatr.*- 1996.- Vol. 155, № 7.- P. 589-591.
- 34.Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns // *Brit. J. Hematol.* – 1999. – Vol. 104. – P. 430-437.

Учебное издание

Шишко Георгий Александрович
Миронов Леонид Леонидович
Устинович Юрий Анатольевич
Крастелева Ирина Михайловна
Сапотницкий Алексей Вячеславович

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У
НОВорожденных

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Г.А. Шишко

Подписано в печать 25. 06. 2013. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,94. Уч.- изд. л. 2,24. Тираж 100 экз. Заказ 157.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул.П. Бровки, 3.

